Aus der Universitäts-Hautklinik der Charité Berlin
(Dir.: Prof. Dr. W. Frieboes).

Ueber die Porphyrien

Allgemeine Betrachtungen und eine Zusammenstellung der bislang bekanntgewordenen Krankheitsfälle

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Erich Herbst

aus Berlin

Tag der Promotion: 30. Juni 1937

Druck: Rudolph Pfau, Berlin NW 7, Luisenstraße 21.

1 208

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. Siebeck
Referent: Prof. Dr. Frieboes

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Inhaltsverzeichnis.

I. Einleitung.

II. Porphyrie mit kutaner Symptomatologie (unter besonderer Berücksichtigung der kongenitalen Porphyrie nach Günther).
   1. Allgemeiner Teil.
   2. Kasuistischer Teil.

III. Porphyrie mit abdominaler und nervöser Symptomatologie (akute Porphyrie nach Günther).
   1. Allgemeiner Teil.
   2. Kasuistischer Teil.

IV. Unklare Fälle.

V. Zusammenfassende Betrachtung über die Frage der Isomerie der pathologisch auftretenden Porphyrine.

VI. Zusammenfassung.

VII. Schrifttum.

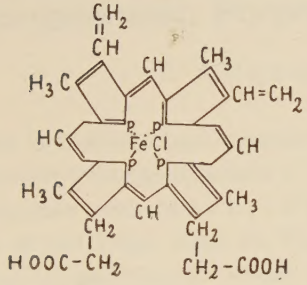
I. Einleitung.

Porphyrien sind Krankheitsbilder, die mit einer gesteigerten Bildung und vermehrten Ausscheidung von Porphyrin, und zwar in der Hauptsache von Koproporphyrin und Uroporphyrin einhergehen. Sie entstehen auf dem Boden einer Konstitutionsanomalie, die sich häufig bei psychisch labilen, insbesondere neuropathischen Individuen findet. Es ist das historische Verdienst Hans Günthers, die Porphyrie, von ihm zuerst Hämatoporphyrie genannt, als selbständiges Krankheitsbild erkannt und die einzelnen Formen dieser Krankheit als kongenitale, akute und chronische Porphyrie klinisch umgrenzt zu haben. Auch von physiologisch-chemischer Seite hat man dieser Erkrankung großes Interesse entgegengebracht. In erster Linie waren es die erfolgreichen Arbeiten Hans Fischers auf dem Gebiet der Porphyrinsynthese, welche wertvolle Beiträge zur weiteren Kenntnis dieser Krankheit lieferten. Durch diese Arbeiten wissen wir, daß es zwei verschiedene Porphyrinisomere sind, nämlich Porphyrine der ersten und der dritten Isomerenreihe, welche unter pathologischen Bedingungen in gesteigerten Mengen im Organismus auftreten können. Vom Porphyrin III ist eine Beziehung zum Blutfarbstoff, der ebenfalls der dritten Isomerenreihe angehört, sehr naheliegend, während für die Bildung des Porphyrin I nach Fischer eine fehlerhafte Synthese des Blutfortstoffes verantwortlich zu machen ist. Eine Bildung von Koprop. und Urop. III aus dem Blutfarbstoff ist mit den dem Körper zur Verfügung stehenden Reaktionsmöglichkeiten ohne weiteres vereinbar und läßt sich zwangslos erklären, indem über Protop. III zunächst Kropop, III und daraus durch Hinzukommen von vier weiteren Karboxylgruppen das Urop. III entsteht. Für die Bildung von Kropop. und Urop. I aus dem Blutfarbstoff wäre dagegen eine Aufsprengung und tiefgreifende Umgestaltung des ganzen Molekülgerüsts erforderlich, die in hohem Maße unwahrscheinlich ist.

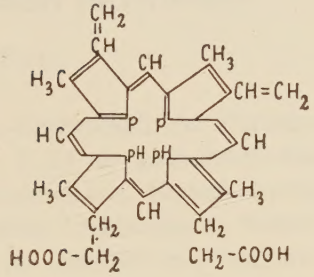
In den letzten Jahren sind mehrfach ausführliche Arbeiten über die Porphyrien erschienen (Mason and Farnham[1], Kämmerer[2], Carrié[3], Günther[4] u. a.). Eine Zusammenstellung der in der Literatur weit zerstreuten Porphyriefälle ist aber seit der von Günther[5] im Jahre 1922 (1925) publizierten Kasuistik nicht mehr erfolgt. Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist es, diese Lücke zu schließen.

1. Mason and Farnham: Archiv of Int. Med. 47, 467. 1931.
2. Kämmerer: Verh. d. deutsch. Ges. f. inn. Med. 45, 28. 1933.
3. Carrié: Die Porphyrine. 1936.
4. Günther: Klin. Fortb. 4. Jahresb., Heft 2, S. 256. 1936.
5. Günther: Lubarsch-Ostertag, Erg., XX. Bd., I. Abt.

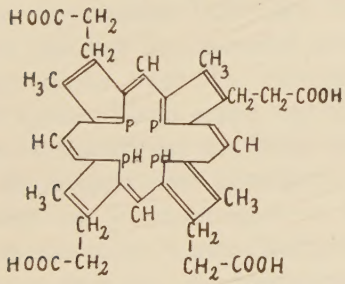
Hämin III



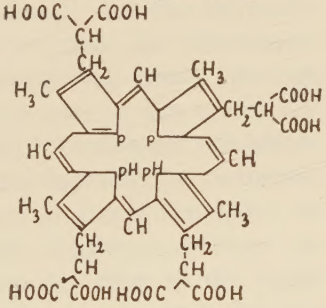
Protoporphyrin III



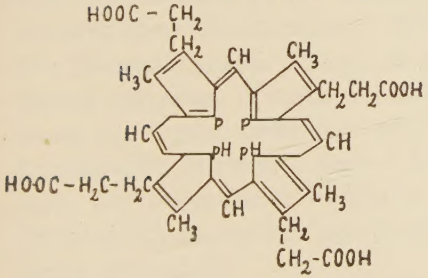
Koproporphyrin III



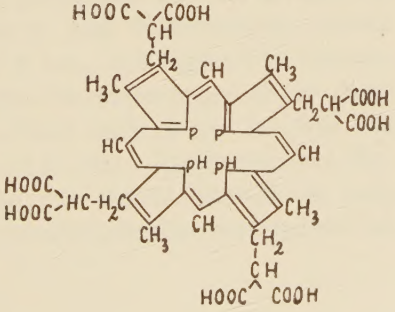
Uroporphyrin III



Koproporphyrin I



Uroporphyrin I



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535702_0070

II. Porphyrie mit kutaner Symptomatologie (unter besonderer Berücksichtigung der kongenitalen Porphyrie nach Günther).

1. Allgemeiner Teil.

Eine in biologischer Hinsicht wichtige Eigenschaft der Porphyrine, sowohl tierexperimentell (Günther l. c.) als auch durch den Selbstversuch von Meyer-Betz[6] nachgewiesen, besteht darin, daß sie in der Lage sind, die Haut gegenüber Lichtreizen in hohem Maße zu sensibilisieren. Wenn sich also im menschlichen Organismus unter pathologischen Bedingungen Porphyrine in gesteigertem Maße bilden, so muß es daher je nach Stärke und Dauer dieses pathologischen Vorganges zu Veränderungen an den der Lichteinwirkung ausgesetzten Teilen der Haut kommen. Auf das Zustandekommen und auf den morphologischen Charakter der Hautveränderungen dürfte auch die individuelle Disposition einen gewissen Einfluß haben. Wenn schon von Geburt an oder in den ersten Lebensjahren Rotfärbung des Urins und rötliche Verfärbung der Milchzähne als Zeichen einer gesteigerten Porphyrinproduktion auftreten, so nehmen die Veränderungen an der Haut im Laufe der Jahre als Folge fortgesetzter Lichtschädigung immer schwerere Formen an. Anfangs äußern sich die Erscheinungen an der Haut in der Regel in Form von Pigmentationen und Blaseneruptionen nach Art der Hydroa vacciniforme, gelegentlich in Form der Epidermolysis bullosa. Die Blasen heilen unter Narbenbildung ab und können zu hochgradigen Zerstörungen, Defekten und Kontrakturen führen. Die Substanzverluste können so groß sein, daß lepraartige Entstellungen auftreten. Kranke mit solchen Veränderungen bieten dann, wenn das Leiden außerdem noch erblich bedingt ist, das Bild der kongenitalen Porphyrie nach Günther dar. Als klassisches Beispiel von kongenitaler Porphyrie ist der sowohl klinisch als auch pathologisch-anatomisch und chemisch weitgehendst untersuchte Fall Petry anzusehen.

---

6. Meyer-Betz: Dtsch. Arch. klin. Med. 112, 476. 1913.

Die kongenitale Porphyrie beruht nach Günther auf einer Konstitutionsanomalie, die er als Porphyrose bezeichnet und die rezessiv erblich ist. Personen männlichen Geschlechts werden häufiger von dieser Krankheit befallen als solche weiblichen Geschlechts.

Der Harn ist in der Regel sauer. Er enthält große Mengen Porphyrin (bis 10 000fach des Normalwertes[7]), zuweilen Porphyrinogen und ist rot bis dunkelbraun verfärbt. Auch im Kot werden häufig große Mengen Porphyrin gefunden. Ebenfalls im Serum, das normalerweise Porphyrin in nachweisbarer Menge nicht enthält, konnte in einigen Fällen Porphyrin nachgewiesen werden. In den wenigen zur Sektion gekommenen Fällen wurde Ablagerung von Porphyrin und anderen Pigmenten in den verschiedensten Organen beobachtet. Besonders charakteristisch ist die Braunfärbung der Knochen infolge des darin in großen Mengen abgelagerten Porphyrins. Die chemische Konstitution der bei der kongenitalen Porphyrie auftretenden Porphyrine entspricht nach Günther (1. c.) dem Porphyrin I. Andererseits ist bei Porphyrinurie mit gleichzeitig vorhandenen ausgeprägten Hauterscheinungen das Auftreten von Koprop. vom Typus III nachgewiesen. Günther betrachtet solche Fälle nicht als zur kongenitalen Porphyrie gehörig, sondern als eine Sondergruppe sekundärer Porphyrinurie mit Hydroa. In diesem Zusammenhang ist aber darauf hinzuweisen, daß bei dem oben zitierten Fall Petry nach der jüngst erschienenen Mitteilung von Fischer und Hofmann[8] das isolierte Urop. (neben Urop. I) ebenfalls Urop. vom Typus III enthielt.

Nicht immer treten bei pathologisch gesteigerter Porphyrinbildung, auch wenn dieser Zustand Jahre hindurch besteht, von seiten der Haut so schwere Veränderungen auf, wie sie die klassischen Fälle kongenitaler Porphyrie aufweisen. Es kann sogar vorkommen, wie der Fall Fränkel beweist, daß zu Lebzeiten kaum oder nur unbedeutende Hauterscheinungen vorhanden sind, und daß erst die Sektion als Zufallsbefund durch auffallend starke Porphyrinablagerung in den Knochen eine Porphyrie aufdeckt. Fälle, bei denen die

---

7. Als Normalwerte für Koprop. betrachtet man Mengen bis ca. 80 γ im Tagesurin. Nach Fink handelt es sich dabei um Koprop. I, das höchstwahrscheinlich exogener Herkunft ist. Urop. ist im normalen Harn nur in verschwindend geringer Menge vorhanden. Günther (l. c.) zieht die Grenze etwas weiter, sieht aber Werte über 0,2 mg Porphyrin pro Tag unbedingt als pathologisch an.

8. Fischer und Hofmann: H. S. Z. f. physiol. Chem. 246, 15. 1937.

Hauterscheinungen erst in späterem Alter auftreten und einen verhältnismäßig leichten Charakter tragen (Pigmentation, Hydroa, ohne daß es zu schweren Defekten kommt), werden von Günther, sofern nicht, wie in dem oben zitierten Fall Fränkel, eindrucksvolle Argumente erbracht werden, nicht zur kongenitalen Porphyrie gerechnet. Günther hatte ursprünglich diese Fälle neben der kongenitalen und akuten Porphyrie zu einer besonderen Gruppe zusammengefaßt, für welche er die Bezeichnung „chronische Hämatoporphyrie" wählte. Später hat Günther[9] den Begriff „chronische Hämatoporphyrie" wieder fallen gelassen und lediglich die kongenitale und die akute Porphyrie als einheitliche Krankheiten aufgefaßt. Seine Stellungnahme geht am besten aus folgenden Aeußerungen hervor: „vorläufig mögen sie (die Fälle chronischer Porphyrie, Verf.) ganz in der Versenkung verschwinden." Später fügte er hinzu: „wir wollen sie auch jetzt noch dort belassen, bis eine weitere Klärung der Sachlage erfolgt ist." Da aber eine vollständige Kasuistik auf diese Fälle nicht verzichten kann, andererseits eine sichere Abgrenzung gegen die kongenitale Porphyrie nicht in jedem einzelnen Falle möglich ist, sollen bei der vorliegenden Bearbeitung alle Fälle von Porphyrie mit ausschließlich kutanen Symptomen gemeinsam abgehandelt werden. Die Fälle, bei denen neben Hautveränderungen Erscheinungen von seiten des Abdomen oder des Zentralnervensystems in den Vordergrund treten, sind sinngemäß der später zu besprechenden akuten Porphyrie zugeteilt.

Es sei noch kurz erwähnt, daß von Schreus[10] eine andere Einteilung der Porphyrien vorgeschlagen wurde, welche besonders chemische Gesichtspunkte berücksichtigt. Er bezeichnet die mit Ausscheidung von Porphyrin I einhergehende Form der Porphyrie, bei der ein Zusammenhang mit dem Blutfarbstoff nicht besteht, als primäre Porphyrie und stellt ihr die mit Ausscheidung von Porphyrin III einhergehende Form als sekundäre Porphyrie gegenüber.

Primäre Porphyrie
(Ausscheidung von Porphyrin I).

a) kongenitale Porphyrie.
b) akzidentelle Porphyrie.

9. Günther: Klin. Fortb. IV. J.-Bd. 1936 S. 256.
10. Schreus: Klin. Wo. 13, 121. 1934.

Sekundäre Porphyrie

(Ausscheidung von Porphyrin III).

a) kongenitale Porphyrie.
b) akzidentelle Porphyrie.
   1. Blutzerfall (enteral und intravasal).
   2. Toxische Porphyrie (Blei usw.).
   3. Lebererkankungen.

Diese Einteilung von Schreus mag sich vielleicht für die Zukunft bewähren, kann aber bei der Aufstellung einer Gesamtkasuistik nicht zugrunde gelegt werden, da bisher nur bei einer kleinen Zahl von Fällen, insbesondere der letzten Jahre, sichere Angaben über die Isomerie der auftretenden Porphyrine vorhanden sind.

2. Kasuistischer Teil.

Die nachstehende Zusammenstellung bezieht sich auf 52 Fälle von Porphyrie mit kutaner Symptomatologie, 35 männlichen, 15 weiblichen Geschlechts, von denen 16 der Günther schen Kasuistik entnommen sind (in 2 Fällen ist das Geschlecht nicht angegeben). Seit 1922 hat die Zahl der beschriebenen Fälle gegenüber den früheren Jahren zugenommen, wohl dadurch, daß dieses Krankheitsbild, insbesondere durch die Arbeiten Günthers einem größeren Kreis von Aerzten bekannt geworden ist. Immerhin sind es nur durchschnittlich 2 Fälle, die im Jahre mitgeteilt werden. Diese Krankheit ist daher, selbst wenn man berücksichtigt, daß auch heute noch der eine oder der andere Fall der richtigen Diagnose entgehen könnte, als ausgesprochen selten anzusehen. Dies gilt in noch höherem Maße für die Fälle, welche besonders ausgeprägte Veränderungen an der Haut aufweisen und die nach Günther in die Gruppe der kongenitalen Porphyrie einzuordnen wären. Nach Beurteilung der vorliegenden Befunde kämen für diese Gruppe aus der Kasuistik der Porphyrie mit kutaner Symptomatologie 29 Fälle in Frage. Diese Fälle sind gegenüber den anderen 23 hier noch aufgeführten Fällen, bei denen die Erscheinungen im Gegensatz zur kongenitalen Porphyrie erst im späteren Alter und in gemilderter Form auftraten, im Text und in der Literaturzusammenstellung am Schluß der Arbeit durch ein Kreuz besonders gekennzeichnet.

Was die Frage der *Erblichkeit* bei der Porphyrie mit kutaner Symptomatologie betrifft, so konnte in 13 Fällen der sichere Nachweis der Heredität erbracht werden. In den Fällen (8+, 11+, 23+, 24+, 35+, 39+, 41+, 46+) waren es Geschwister, die mit denselben Erscheinungen erkrankten, in den Fällen (13, 14) befiel die Krankheit Vater und Sohn. In den Fällen (21, 22, 28+) wird lediglich die Tatsache des familiären Auftretens der Krankheit erwähnt. Sato and Takahashi (35+) berichten, daß in einer Familie das vierte Kind im Alter von sechs Monaten mit Hauteruptionen im Gesicht starb. Der Urin des Kindes war rot gefärbt. Es fand sich ein großer Tumor in der linken Bauchseite und die Lymphdrüsen waren vergrößert. Das sechste Kind starb mit denselben Hauter-

scheinungen wie das vierte Kind. Es wurden auch hier Rotfärbung des Urins, große Lymphknoten in den Ellenbeugen und ein großer Tumor unter dem linken Rippenbogen festgestellt. Blutsverwandtschaft der Eltern lag nicht vor. Eine Blutsverwandtschaft der Eltern bezw. Großeltern konnte in den Fällen (21, 22, 28+, 34) nachgewiesen werden. Hausmann und Arzt (21, 22) teilen mit, daß zwei Großeltern Geschwister waren. Im Fall (28+) waren Urgroßmutter und Großmutter zweier Kranken Geschwister, im Fall (34) waren die Eltern leibliche Vettern.

Die unter der Einwirkung von Licht entstandenen *Hautveränderungen* sind das Hauptsymptom dieser Erkrankung. Unterschiede bestehen lediglich in Form und Stärke der Erscheinungen. Bei jüngeren Individuen herrscht das Bild der Hydroa vacciniforme vor, während bei älteren Leuten als Folge fortgesetzter Lichtschädigungen schwere Verstümmelungen auftreten können. Bei einer Anzahl von Fällen (14, 17, 37, 43, 44, 49, 52) sind aber auch im höheren Alter meistens nur Blaseneruptionen, aber keine stärkeren Mutilationen beobachtet. Fränkel (17) fand erst bei der Autopsie sichere Zeichen einer kongenitalen Porphyrie. An der Haut waren auffallenderweise außer einer schmutzig graubraunen Pigmentation keine anderen Veränderungen vorhanden. In zehn Fällen (24+, 25+, 30+, 33+, 34+, 39+, 42+, 46+, 48, 49) entwickelten sich die Blasen als Folgen eines Traumas. Histologisch wurde in den Fällen von Schreus und Carrié (46+) und von Gottron und Ellinger (48) eine auffallende Dünne der Hornschicht, Schwund der elastischen Fasern und eine spärliche Versorgung der Haut mit Blutgefäßen festgestellt. Mehrmals wurde auf Hypertrichie (17, 29+, 34+, 38+, 41+, 42+) hingewiesen.

In einer Reihe von Fällen wurde das Verhalten der Haut gegenüber *Lichteinwirkungen* experimentell geprüft. Einheitliche Ergebnisse wurden dabei nicht erzielt. Günther[11] weist als erster auf das Phänomen der Pigmentfrühreaktion hin, das gelegentlich von ihm bei der kongenitalen Porphyrie beobachtet wurde und das sich darin äußert, daß unmittelbar nach der Bestrahlung intensive schwärzliche Pigmentation auftritt, die relativ schnell wieder aufhellt, aber nach zehn Tagen noch deutlich sichtbar ist. Gegen Finsenbestrahlung (9+, 22, 29+, 31, 34+), gegen Bestrahlung mit Quecksilberquarzlampe (22, 31, 40+, 41+, 43, 51, 52) und mit Kro-

11. Günther: Lubarsch-Ostertag XX. Bd., I. Abt. 1922.

mayerlampe (18, 22, 29+, 34+) wurde in den aufgeführten Fällen normales Verhalten der Haut festgestellt. Martenstein (23+, 24+) fand dagegen eine Ueberempfindlichkeit gegen Ultraviolettlicht. Besonders bei einer Wellenlänge von weniger als 280 μμ wurden Erythem und Quaddelbildung ohne Inkubation hervorgerufen. Auch Schmidt-La Baume (36+) sah eine starke Ueberempfindlichkeit gegen Strahlen unter 290 μμ mit Neigung zu Frühpigmentierung und verlangsamtem Pigmentschwund. Bei seinem Fall bestand außerdem eine ausgesprochene Röntgenüberempfindlichkeit mit Früherythem und Neigung zu Pigmentbildung, dagegen nur eine leichte Ueberempfindlichkeit gegen α, normales Verhalten gegenüber β und γ Strahlen. Die Tatsache, daß bei den Bestrahlungsversuchen so häufig kein von der Norm abweichendes Verhalten gefunden wurde, ist vielleicht so zu erklären, daß die Ueberempfindlichkeit wohl auf die freigetragenen Hautbezirke beschränkt ist, während die vor Licht geschützte Haut der Strahlenwirkung gegenüber resistenter ist und diese Resistenz erst nach wiederholt einwirkenden Lichtreizen verliert. In diesem Sinne könnte der Befund von Schreus und Carrié (46+) aufgefaßt werden, die mitteilen, daß nach wiederholter Bestrahlung, bei anfangs normaler Reaktion sich später Ueberempfindlichkeit einstellte. Aber nicht immer ist bei wiederholter Bestrahlung eine erhöhte Empfindlichkeit erzielt worden. Im Fall Gottron und Ellinger (48) wurde so gar eine geringere Empfindlichkeit gegen Ultraviolett festgestellt, die von den Autoren durch die histologisch nachgewiesene Kapillararmut der Haut erklärt wird. Bei gleichzeitiger Einwirkung von Ultraviolettlicht und Druck (Kromayerlampe) war am nächsten Tag Blasenbildung eingetreten. Urbach und Blöch (49) fanden Unterempfindlichkeit gegen Ultraviolett, deutliche Ueberempfindlichkeit gegen den langwelligen Teil des Sonnenspektrums.

Die übrigen klinischen Erscheinungen bei der Porphyrie mit kutaner Symptomatologie bieten, abgesehen von den weiter unten noch zu besprechenden Befunden im Harn und Kot, nichts Charakteristisches.

Bei der klinischen Untersuchung der *inneren Organe* fand man neunmal (10, 13, 17, 28+, 32+, 35+, 42+, 49, 51) eine Vergrößerung der Leber, zwölfmal (1+, 8+, 10, 15+, 17, 28+, 32+, 35+, 38+, 41+, 42+, 49) eine Vergrößerung der Milz. Im Fall (52) wurde eine Funktionsstörung des Pankreas angenommen. Die Leberfunktionsprüfung, die offenbar nur selten vorgenommen wurde, war bis

auf den Fall (49) mit einer cirrhotischen Erkrankung der Leber, die sowohl auf eine Lues als auch auf Alkoholmißbrauch zurückgeführt werden könnte, stets negativ.

Das *Blutbild* war in der Regel normal. Nur viermal (15+, 24+, 42+, 50+) wurde eine Anämie, neunmal (24+, 32+, 33+, 34+, 42+, 46+, 49, 50+, 51) eine Lymphocytose und zweimal (38+, 50+) eine Eosinophilie festgestellt. Siebenzehnmal war die angestellte Wassermannsche Reaktion negativ, nur einmal positiv (10). Vollmer (7+) berichtet über eine Kranke mit einer Lues cong. Im Fall Königstein und Heß (10) handelt es sich ebenfalls um hereditäre Lues.

Der *Urin* ist dunkel bis rötlich gefärbt (am häufigsten portweinähnlich) und enthält als diagnostisch sehr wichtiges Merkmal große Mengen von Porphyrin. Die Reaktion des Harns ist in der Regel sauer, nur in zwei Fällen (2+, 15+) wurde neutrale Reaktion angegeben. Im Fall Petry (15+) wurde sowohl stark saure als auch stark alkalische, sowie neutrale Reaktion festgestellt. Eine Erhöhung des Urobilinogengehalts wurde fünfmal (8+, 23+, 49, 50+, 51), eine Erhöhung des Urobilingehalts viermal (7+, 15+, 36+, 51) nachgewiesen. Bei Petry (15+) trat proportional der Porphyrinausscheidung in großen Mengen brauner Harnfarbstoff auf. Aus 20 Liter Harn konnten 5 g isoliert werden. Der braune Harnfarbstoff ist mit großer Wahrscheinlichkeit als Abbauprodukt aus dem Eiweißstoffwechsel anzusehen. Ihm kommt nach Fischer und Zerweck eine gewisse Schutzfunktion gegenüber Lichteinwirkung zu. Im Fall (6) wurde ebenfalls ein brauner Harnfarbstoff, der als Urofuszin angesehen wurde, festgestellt.

Ueber die im Harn ausgeschiedenen *Porphyrinmengen* liegen folgende Angaben vor: Im Fall Petry (15+) enthielt der Tagesharn 0,3 g Porphyrin. Später 0,315 bis 0,396 g (aus 2425 ccm Harn wurden 0,1920 g Uroporphyrinmethylester kristallisiert gewonnen). Bei einem anderen Kranken (28+) wurden von Fischer aus dem Urin 200 mg Urop.-methylester isoliert. Kitagawa (40+) bestimmte die täglich ausgeschiedenen Uroporphyrinmengen mit etwa 0,05 g. Goeckermann, Osterberg, Sheard (43) fanden nach Bestrahlung mit Quecksilberquarzlampe zweieinhalbmal soviel Porphyrin als vorher (Zahlenangaben liegen darüber nicht vor). Im Fall van den Bergh-Grotepaß (47+) wurden 100—200 γ Koprop., also nur eine unbedeutende Steigerung der Porphyrinausscheidung im Harn, gefunden. Dafür waren im Kot (Koprop. I) und im Serum (6,1 mg pro Liter Serum) größere Mengen Porphyrin vor-

handen. Dieser Fall wurde von van den Bergh wegen dieses auffälligen Befundes als Porphyrinämie ohne Porphyrinurie bezeichnet. Gray (34+) berichtet über eine beträchtliche Verminderung der Porphyrinmengen während einer Fieberattacke. Dieselbe Beobachtung machte Fischer beim Fall Petry (15+).

Bei einer Anzahl von Fällen sind auch über die *Isomerieverhältnisse* der im Harn gefundenen Porphyrine Untersuchungen angestellt worden. So wurde durch die chemische Untersuchung der im Harn ausgeschiedenen Porphyrine wiederholt der Nachweis für Koprop. I und Urop. I erbracht (15+, *32*+, *33*+, 46+). Ebenfalls Urop. I wurde aus dem Harn des Falles Gottron und Ellinger (48) isoliert. Koprop. III wurde beim Fall van den Bergh (*37*) im Harn festgestellt. Neuerdings ist, wie bereits erwähnt, auch in dem klassischen Fall Petry neben Koprop. I und Urop. I, noch Urop. III nachgewiesen worden. Diese chemischen Befunde, die wegen ihrer erst geringen Zahl ein abschließendes Urteil noch nicht gestatten, lassen sich vorläufig dahingehend zusammenfassen, daß bei der Porphyrie mit kutaner Symptomatologie Porphyrine beider Isomerenreihen (I und III) möglich sind, daß aber die Bildung der Porphyrine vom Typus I im Vordergrund steht.

Auch der *Kot* enthielt in mehreren Fällen große Mengen Porphyrin, und zwar vorwiegend Koprop. (Uroporphyrin wird nur mit dem Harn ausgeschieden.) Bei Petry (15+) betrug die im Kot vorhandene Porphyrinmenge etwa 0,1 g Porphyrin täglich. Kitagawa (40+) fand etwa 0,0045 g Koprop. pro die. Von Gray (*29*+) wird auf Rotfärbung des Kots hingewiesen. Im Fall (47) zeigte der Kot im ultravioletten Licht tiefrote Fluoreszenz (Protop. und Koprop. I). Mikroskopisch war das ganze Gesichtsfeld durchsetzt mit rotleuchtenden Schollen.

Außer im Harn und Kot wurden Porphyrine noch im Serum (15+, 38+, 40+, 46+, 47+, 49, 50+, 52), in der Galle (38+, *39*+, 41+), im Magensaft (50+), im Duodenalinhalt (47+) gefunden. Van den Bergh-Grotepaß (47+) berichten, daß der Duodenalinhalt tiefrote Fluoreszenz im Woodschen Licht zeigte und 350 γ Koprop. und 200 γ Protop. enthielt. Ferner wurden Porphyrine noch in den Zähnen (15+, *32*) und in den Fingernägeln (*32*) entdeckt.

Ueber Pigmentablagerung ohne besondere Angabe, ob es sich dabei um Porphyrine handelt, wird in folgenden Fällen berichtet: in den Zähnen (15+, *25*+, *29*+, *30*+, *33*+, *34*+, *35*+, *42*+, 50+),

in den Knochen (röntgenologisch) 17, 25+, 32+, 33+) und in den Fingernägeln (33+).

Pathologisch-anatomische Befunde liegen über drei von insgesamt zweiundfünfzig Fällen der Kasuistik vor. Hierunter befindet sich der sehr gründlich bearbeitete Fall Petry (15+), von dem alle Einzelheiten der pathologisch-anatomischen Untersuchung in der umfassenden Monographie von Borst und Königsdörffer[12] niedergelegt sind. Hier soll lediglich auf die Hauptbefunde eingegangen werden. Diese bestanden in Braunrotfärbung der Knochen (Urop.) mit Ausnahme der knorpligen Anteile, die weiß blieben, tiefer Braunfärbung des Knochenmarks, der vergrößerten Milz und der Leber. Etwas weniger ausgeprägt fand sich diese Verfärbung an den Lymphknoten, an den Nieren und an der Bauchspeicheldrüse. Mikroskopisch wurden zehn voneinander morphologisch unterscheidbare Pigmente in den verschiedensten Organen gefunden. Ein Teil sowohl der diffus gelösten als auch der morphologisch faßbaren Pigmente waren reine Porphyrine. Aus dem Sektionsbefund des Falles Fränkel (17) sind folgende Angaben hervorzuheben. Fast sämtliche Knochen zeigten eine rotbräunliche Färbung. Knorpel und Periost waren dagegen ungefärbt. Leber, Milz und Knochenmark enthielten reichlich ein eisenhaltiges Pigment, die Leber in geringerem Grade auch ein eisenfreies. An Knochenschliffstücken wurde von Schumm Hämatop. nachgewiesen. Ebenso fanden sich Spuren von Hämatop. in der Niere. In der Leber wurde etwa zwölf bis fünfzehnmal soviel Hämatop. gefunden als in der Niere. Bei dem dritten zur Sektion gekommenen Fall Schultz (1+), der übrigens der älteste der Porphyrinliteratur ist, führten die entstellenden Mutilationen zusammen mit anderen organischen Veränderungen seinerzeit zu der sicherlich falschen Diagnose „sporadischer Fall von Lepra". Als bemerkenswert aus dem autoptischen Befund ist die Pigmentation der Knochenränder der Wirbelkörper zu erwähnen.

Eine wirksame *Therapie* der Porphyrie mit kutaner Symptomatologie gibt es noch nicht. Es ist versucht worden, durch alkalisierende Medikamente die Stoffwechsellage zu bessern und durch Zufuhr von Metallen in Form von Zink-, Kupfer- oder Eisensalzen die Porphyrine in die nicht lichtgiftigen Verbindungen überzuführ-

12. M. Borst und H. Königsdörffer: Untersuchungen über Porphyrie. Verlag von Hirzel, Leipzig 1929.

ren. Im Fall (10), wo gleichzeitig eine Lues bestand, soll durch Quecksilberinunktionen eine Besserung der Hautsymptome und Schwinden der Hämatoporphyrinurie erfolgt sein. Zum Schutz gegen Lichtschädigungen sind Lichtschutzsalben versucht worden. Im Fall (49) schwand nach peroraler Lebertherapie (¾ kg täglich) nach einigen Tagen das Porphyrin vollkommen aus dem Harn. Als nach neun Tagen weitere Lebereinnahme verweigert wurde, trat zwei Tage später wieder starke Porphyrinurie auf. Außerdem war zur Stützung der Leber eine Kohlehydratinsulintherapie, gegen die bestehende Lues eine spezifische Behandlung durchgeführt worden.

III. Porphyrie mit abdominaler und nervöser Symptomatologie (akute Porphyrie nach Günther).

1. Allgemeiner Teil.

Die akute Porphyrie wird von Günther, ebenso wie die kongenitale Porphyrie, als eine Konstitutionsanomalie aufgefaßt, die allerdings anderer Natur ist und von ihm zum Unterschied gegenüber der Porphyrose bei der kongenitalen Porphyrie als Porphyrismus bezeichnet wird. Wenn man davon absieht, daß auch gelegentlich bei der akuten Porphyrie Hautveränderungen leichter Art angetroffen werden, so besteht der einzige Berührungspunkt zwischen der akuten Porphyrie und der Porphyrie mit kutaner Symptomatologie im vermehrten Auftreten von Porphyrin. Die Tatsache, daß bei der akuten Porphyrie nicht regelmäßig Veränderungen an der Haut wahrgenommen werden, dürfte wohl in der Hauptsache darin begründet sein, daß große, für die Auslösung der Hauterscheinungen erforderliche Mengen von Porphyrin meistens nur vorübergehend (während des Anfalls) auftreten. Von den Fällen akuter Porphyrie, die Veränderungen an der Haut aufweisen, ist mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß bei ihnen auch während der anfallsfreien Zeit größere Mengen Porphyrin gebildet werden. Allerdings könnte auch eine gewisse individuelle Disposition hinsichtlich der Reaktionsbereitschaft der Haut eine Rolle spielen. Das Porphyrin soll nach Günther, ebenso wie bei der kongenitalen Porphyrie, stets der ersten Isomerenreihe angehören. Allerdings scheinen neuere Untersuchungen, auf die im Zusammenhang mit der Besprechung der Fälle noch eingegangen wird, eher darauf hinzudeuten, daß bei der akuten Porphyrie Porphyrine der dritten Isomerenreihe vorherrschen. Die Anzahl der hinsichtlich der Isomerieverhältnisse untersuchten Fälle ist aber vorläufig nicht groß genug, um schon jetzt ein endgültiges Urteil über diese Frage zu fällen.

Die akute Porphyrie umfaßt zwei Gruppen, die hinsichtlich der Symptomatologie weitgehend übereinstimmen und nur in der Aetiologie voneinander abweichen: die akute toxische Porphyrie, die bei

Disponierten hauptsächlich nach chronischem Gebrauch von Schlafmitteln der Barbitursäurereihe (hauptsächlich Sulfonal, Trional, Veronal) hervorgerufen wird, und die akute idiopathische Porphyrie, deren Genese noch ungeklärt ist. Die akute toxische Porphyrie, die nach Günther (l. c.) bislang 79 Fälle zählt (72 Frauen und 7 Männer), ist in die Kasuistik nicht mit einbezogen. Bearbeitet wurden von mir lediglich die Fälle der akuten idiopathischen Porphyrie.

Die Hauptsymptome dieser erst im reifen Alter auftretenden und das weibliche Geschlecht vorzugsweise befallenden Erkrankung bestehen neben der Porphyrinurie in „ernsten Darmstörungen mit sekundärer Schädigung nervöser und psychischer Funktionen". Die Darmstörungen äußern sich in plötzlich einsetzenden heftigen, meistens im Unterbauch lokalisierten Leibschmerzen (Koliken) mit gleichzeitiger hartnäckiger Stuhlverhaltung. Diese Erscheinungen sind häufig von Erbrechen begleitet, und nicht selten gesellt sich zu dieser Trias: Darmkolik, Stuhlverhaltung und Erbrechen noch eine deutliche Oligurie. Die Behinderung der Darmpassage wird offenbar durch Spasmen in den oberen Dünndarmschlingen hervorgerufen. Die Bauchdecken sind dabei im allgemeinen leicht eindrückbar, was differentialdiagnostisch von Bedeutung sein kann. Die Koliken sind früher nicht immer richtig diagnostiziert worden und verleiteten verschiedentlich zu Operationen, die den Kranken nicht nur keine Hilfe brachten, sondern ihnen eher schadeten. Die Anfälle können sich in verschieden großen Zeitabständen wiederholen und werden bedrohlich, wenn sich an sie, was verhältnismäßig oft vorkommt, Schädigungen des Zentralnervensystems anschließen. Von leichten Hypästhesien bis zu schweren Sensibilitätsstörungen, von leichten, oft nur vorübergehenden Lähmungen bis zum Bild der klassischen Landryschen Paralyse können alle Uebergänge auftreten. Auch Muskelatrophien sind häufig vorhanden. Zuweilen stehen die nervösen Störungen ganz im Vordergrund. Oft tritt Tachykardie auf und Fieber, das aber meist keine hohen Grade erreicht. Gelegentlich wird Singultus beobachtet. Der Harn ist in der Regel sauer und enthält im Anfall große Mengen Porphyrin. Der Urobilingehalt des Harns ist oft erhöht, die Aldehydprobe in vielen Fällen positiv. Brauner Harnfarbstoff, auf dessen Bedeutung schon früher hingewiesen wurde, ist wiederholt festgestellt worden. Auch der Stuhl, der meistens schwarz gefärbt ist, enthält viel Porphyrin (Koprop. oder Protop. oder Deuterop.).

Hinsichtlich der Aetiologie ist gelegentlich an eine Schädigung der Leber gedacht worden, für die aber nicht immer sichere Hinweise vorhanden sind. Offenbar ist das Auftreten der abdominalen und der nervösen Symptome nicht als Folge direkter Pophyrinwirkung aufzufassen, da bei der kongenitalen Porphyrie trotz Anwesenheit enormer Porphyrinmengen im Organismus niemals abdominale Erscheinungen gesehen wurden. Es liegen zwar Untersuchungsbefunde über eine gewisse kontrahierende Wirkung der Porphyrine am überlebenden Darm vor (Reitlinger u. Klee),[13] doch brauchen diese Versuche keineswegs als beweisend für die Auslösung der abdominalen Symptome bei der akuten Porphyrie angesehen zu werden. Vielmehr ist anzunehmen, daß das Porphyrin nur ein Symptom einer bestehenden Stoffwechselstörung ist, während gleichzeitig auftretende, bisher noch unbekannte Faktoren das Auftreten von Darmspasmen veranlassen.

Die Prognose ist als sehr ernst anzusehen, die Therapie ist so gut wie machtlos.

13. Reitlinger und Klee: Archiv exp. Path. 127, 277. 1928.

2. Kasuistischer Teil.

Die Anzahl der bisher bekanntgewordenen Fälle akuter idiopathischer Porphyrie beträgt 84, darunter 29 männlichen, 52 weiblichen Geschlechts. In drei Fällen (92, 114, 116) ist das Geschlecht nicht angegeben. Auf 25 Fälle ist bereits von Günther in seinen Arbeiten hingewiesen worden. Die Zahl der Publikationen über akute Porphyrie hat ähnlich wie bei der Porphyrie mit kutaner Symptomatologie in den letzten Jahren etwas zugenommen. Diese Krankheitsform ist also nicht ganz so selten, wie es in den früheren Jahren den Anschein hatte.

Die Frage der *Erblichkeit* bei der akuten Porphyrie ist noch nicht endgültig geklärt. Es sind einige Fälle bekannt (64, 80, 87, 91, 129, 130), welche für eine Erblichkeit dieser Krankheit sprechen könnten. Im Fall Barker, Lewellis und Estes (64) wäre, sofern ein Einfluß exogener, alle Familienmitglieder in gleicher Weise treffender Faktoren mit Sicherheit auszuschließen ist, Heredität erwiesen. Eine achtzehnjährige Schwester starb wie die Patientin an akuter Porphyrie. Zwei andere Schwestern und außerdem Mutter und Großmutter wiesen ähnliche Krankheitserscheinungen auf. Günther,[14] der den Fall 1920 referierte, bemerkt dazu, daß sich die Heredität hier auf die konstitutionelle Anlage (Porphyrismus), nicht aber auf die Krankheitsanfälle bezieht, für welche wohl bei allen Familienmitgliedern ein gleiches, unbekanntes ätiologisches Moment anzunehmen ist. Im Fall Ehrenberg (80) soll ein Bruder der Patientin früher zeitweise einen „blutigen" Harn ausgeschieden haben. Weiß (87) berichtet im Zusammenhang mit seinem Fall, daß sechs Blutsverwandte in der Kindheit an krampfartigen Leibschmerzen starben, Berckel (91), daß seine Patientin aus einer familiär und hereditär mit Hydroa aestivalis belasteten Familie stammt. Kratzenstein (122) macht die aber in diesem Zusammenhang wohl nur wenig zu verwertende Angabe, daß Vater und Brüder der Patientin an Hautkrankheiten, die jedoch nicht näher angegeben werden, leiden. Waldenström (129) teilt mit,

14. Günther: Dtsch. Arch. klin. Med. 134, 257. 1920.

daß mehrere Familienmitglieder an akuter Porphyrie starben. Im Fall (130) wies ein Bruder der Patientin Zeichen einer akuten Porphyrie auf.

Abdominale Erscheinungen sind, da sie neben der erhöhten Porphyrinausscheidung das Hauptsymptom der akuten Porphyrie darstellen, mit Ausnahme der wenigen Fälle, bei denen lediglich nervöse, bezw. muskuläre Störungen vorhanden waren, durchweg beobachtet worden. In 30 Fällen wurde das Krankheitsbild ausschließlich durch abdominale Symptome bestimmt. In 20 Fällen fanden sich gleichzeitig abdominale und muskuläre, in 6 Fällen abdominale und nervöse Erscheinungen. In weiteren 25 Fällen traten abdominale, muskuläre und nervöse Symptome zusammen auf. Dreimal (63, 102, 123) waren nur nervöse, bzw. muskuläre Symptome verzeichnet. Von den abdominalen Erscheinungen stehen die Koliken ganz im Vordergrund. Sie fehlen, abgesehen von den oben erwähnten vereinzelten Fällen mit rein nervöser Symptomatologie, bei der akuten Porphyrie niemals. Auch Stuhlverhaltung ist mit 54 Fällen und Erbrechen mit 50 Fällen sehr häufig. Oligurie war in 22 Fällen vorhanden (in 49 Fällen liegen über die ausgeschiedenen Urinmengen keine Angaben vor). Gelegentlich wurden noch Meteorismus (7 mal), Aszites (3 mal), enterale Blutungen (1 mal) festgestellt. Als Ursache der Koliken sind wahrscheinlich Darmspasmen anzunehmen. Begul und Gelmann (101) fanden anläßlich einer wegen Koliken vorgenommenen Operation geblähte Dünndarmschlingen, von denen zwei 9—10 cm lange Abschnitte spastisch kontrahiert und cyanotisch waren. Langenskiöld (104) konnte röntgenologisch Spasmen des Dickdarms und eine Erweiterung des Dünndarms nachweisen. Im Fall Sommerlad (114) waren Darmspasmen palpabel. Von Kratzenstein (122) wird mitgeteilt, daß im Abdomen fest kontrahierte Darmschlingen fühlbar waren. Urbach und Blöch (124) beschreiben Spasmen des Pylorus, des Duodenum und des Sigmoid. Vannotti (126) berichtet über eine Patientin, bei der im Anfall das colon desc. stark druckempfindlich und kontrahiert war. Den gleichen Befund konnten Hoesch und Carrié (132) erheben. Roth (134) fand zwischen der erweiterten untersten Ileumschlinge und dem Dickdarm eine 10 cm lange spastische Verbindung, bei einem anderen Patienten (135) eine starke Erweiterung des Dickdarms. Bei der explorativen Laparotomie waren weder Geschwüre vorhanden, noch ergab sich ein Anhalt für eine organische Erkrankung. In den Fällen

Berckel (91) und van der Zoo de Jong (95) wurden röntgenologisch Spasmen vermißt. Erweiterungen des Dünn- und Dickdarms konnten viermal (87, 107, 108, 118) festgestellt werden. Mehrmals (82, 87, 88, 94, 122, 126, 133) wurde ein Zusammenhang der Anfälle mit den Menses, einmal mit Gravidität (87) wahrgenommen.

Als *nervöse und muskuläre Erscheinungen* wurden Lähmungen 43 mal, Polyneuritis 31 mal und Atrophien der verschiedensten Muskeln 17 mal angegeben.

Bei der klinischen Untersuchung der *inneren Organe* fand man die Leber in sechs Fällen (58, 87, 97, 112, 116, 136), die Milz in zwei Fällen (58, 116) vergrößert. Magendantz (133) teilt mit, daß die Milz gerade tastbar war. Durch die Leberfunktionsprüfung konnte in sieben Fällen (106, 121, 122, 124, 126, 132, 136) eine Störung der Leberfunktion ermittelt werden. Am Pankreas und an den Nebennieren war in keinem Fall ein pathologischer Befund zu erheben.

Unter den Fällen, bei denen ein *Blutbild* angefertigt wurde, waren zehn (63, 90, 91, 92, 93, 99, 107, 108, 122, 126) mit Leukocytose, einer (121) mit Leukopenie, fünf (62, 68, 69, 105, 110) mit Lymphocytose, zwei (94, 111) mit Lymphopenie. Monocytose lag zweimal (95, 110), Eosinophilie einmal (97) vor. Ein normales Blutbuld wurde in sechzehn, eine Anämie in sechs Fällen festgestellt. Urbach und Blöch (124) beschrieben eine Polycythämie.

In 29 untersuchten Fällen war die Wa.R. negativ. Zweimal (58, 72) hatte eine venerische Infektion stattgefunden.

Hautveränderungen als Folge von Lichtsensibilisierung wurden bei der akuten Porphyrie dreizehnmal beobachtet. In neun Fällen (62, 70, 87, 88, 97, 110, 111, 135, 136) handelt es sich um Pigmentation, in vier Fällen (81, 103, 124, 134) um Bläschenbildung an den dem Licht ausgesetzten Körperteilen. Gottron und Ellinger (103) berichten über Neigung zu traumatischer Blasenbildung. Bei ihrem Patienten war eine Pigmentation nicht nur im Gesicht, sondern auch an den bedeckten Körperteilen, am Stamm, vorhanden, Bläschenbildung dagegen nur an den Dorsal- und Seitenflächen der Hände.

Bei einigen Fällen akuter Porphyrie wurde auch das Verhalten der Haut gegenüber *Lichteinwirkungen* untersucht. Dabei wurde fünfmal (69, 87, 113, 132, 133) eine normale Reaktion gegenüber Ultraviolettlicht festgestellt. Bestrahlungen mit Hanauer Quarz-

lampe, Finsenbogenlampe, Osram-Nitralampe ergaben bei dem Fall von Gottron und Ellinger (103) nicht nur keine Lichtüberempfindlichkeit, sondern eine neunmal geringere Ultraviolettempfindlichkeit. Auch gegenüber einzelnen Wellenlängen bestand keine Ueberempfindlichkeit. Nur der mechanische Reiz in Verbindung mit Ultraviolettwirkung (Finsen- und Kromayerdruckbestrahlung) ergab Sofortquaddel mit Erythem und nachfolgender Pigmentation. Urbach und Blöch (124) fanden eine Lichtempfindlichkeit nur gegenüber Ultraviolett.

Ueber *histologische Veränderungen* der Haut wird im Falle Hoerburger und Schulze (136) folgendes angegeben: die Gesamtepidermis war verschmälert, die Basalzellenschicht enthielt große Mengen Pigment. Im Coreum fanden sich vereinzelt Melanophoren. Die elastischen Fasern waren an Zahl vermindert und in Gestalt und Anordnung verändert. Das Gefäßsystem wies außer einer mäßigen Erweiterung und Formveränderung der Kapillaren keine Besonderheiten auf.

Von großem Interesse ist auch bei der akuten Porphyrie die Beschaffenheit des *Urins*. Die Farbe ist rötlich bis dunkelbraun. Am häufigsten wird das Aussehen des Urins als portweinfarbig bezeichnet. Neigung zum Nachdunkeln wurde in zwölf Fällen (65, 69, 72, 81, 82, 87, 88, 96, 105, 130, 132, 133) angegeben. Die Reaktion des Harns ist sauer, die Harnmenge ist deutlich herabgesetzt. Urobilinogen war siebenzehnmal, Urobilin fünfunddreißigmal vermehrt vorhanden. Brauner Harnfarbstoff wurde fünfmal (69, 89, 105, 126, 132) nachgewiesen, Melanin zweimal.

Die im Harn vorhandenen *Porphyrinmengen* schwanken und erreichen in der Regel im Anfall die höchsten Werte. In Günthers Fall (70) lagen die Ausscheidungen zwischen 0,2 und 6—8 mg pro Liter und waren auch während der anfallsfreien Zeit dauernd erhöht. In der ersten Zeit übertraf das im Harn ausgeschiedene Urohämatop. das mit dem Kot ausgeschiedene Hämatop. (zwischen 2 und 12 mg auf 100 g Trockenstuhl) an Menge. Später kehrte sich das Verhältnis um. Die Hämatop.-menge des Urins nahm durch Stehenlassen etwas zu. Weiß (87) konnte bei der Untersuchung des Harns seiner Patientin während der Anfälle schon im Reagenzglas, also bei geringer Schichtdicke, das Porphyrinspektrum deutlich erkennen. Aus 10 Liter Urin wurde 0,2 g Porphyrin als Methylester in Form von schönen Nadeln kristallisiert gewonnen. Kuntzen und Becker (97) fanden bis zu 1,25 mg

Hämatop. pro 1000 ccm Urin. Im Fall Mason, Courville und Ziskind (117) lagen große Mengen Porphyrinogen vor, und nach halbstündiger Belichtung des Urins wurden große Mengen Urop. festgestellt. Von Vannotti (126) wurden 19,3 bis 77 mg Urop. als tägliche Porphyrinausscheidung, von Massa (127) 0,4 mg% Porphyrin und beim zweiten Fall des gleichen Verfassers (128) 0,13 mg% Koprop. angegeben. Hoesch und Carrié (132) isolierten 30 mg Koprop. und 40 mg Urop. pro die. Magendantz (133) wies bis 10,0 mg% Porphyrin (bis 50,0 mg Porphyrin) in der 24 Stundenmenge des Harns nach. Urbach und Blöch (124) erhielten aus 4 Liter Nachtharn 193 mg Koprop.-methylester und 6,3 mg Urop.-methylester. Roth gibt in seinen beiden Fällen (134), 135) an, daß große Mengen Koprop. im Harn vorhanden waren (spektroskopisch festgestellt). Die Porphyrintagesmengen liegen allerdings mit 0,08 bis 0,185 mg so niedrig, daß sie kaum als ausgesprochen pathologisch zu werten sind. Für den Fall (135) wird allerdings mitgeteilt, daß die Porphyrinausscheidung hauptsächlich im Kot erfolgte (2,1 bis 2,9 mg Koprop. z. T. Deuterop. pro Tag). Für den Fall (134) findet sich über Porphyrinausscheidung im Kot keine Angabe. Im Fall Hoerburger und Schulze (136) betrug die Porphyrinausscheidung im Harn 0,2 mg Koprop. III und 1—2 mg Urop.-Petry täglich.

Von Harbitz (86) wurde zwölf Stunden nach einer Appendixoperation mit Chloroformnarkose eine gesteigerte Porphyrinausscheidung festgestellt, die dann in eine drei Monate dauernde Urobilinurie überging. Der Verfasser denkt an die Möglichkeit, daß die Chloroformnarkose zur Zerstörung einer ungewöhnlich großen Zahl von Erythrocyten in der Leber führte und dadurch zur Bildung von Porphyrin Anlaß gab.

Ueber die *Isomerie* der bei der akuten Porphyrie im Harn ausgeschiedenen Porphyrine liegen folgende Ergebnisse vor: im Fall Gottron und Ellinger (103) wurde Koprop. III gefunden, im Fall Hoerburger und Schulze (136) ebenfalls Koprop. III, daneben aber in relativ größeren Mengen Urop.-Petry. Koprop. I wurde von Hoerburger und Fink (131) aus dem Harn ihres Patienten isoliert. In anderen auf die Isomerieverhältnisse hin untersuchten Fällen (Vannotti 126, Hoesch und Carrié 132, Magendantz 133 u. a.) wurde Urop. III erhalten. Es erweckt hiernach den Anschein, als ob bei der akuten Porphyrie die Bildung

von Porphyrinen der III. Isomerenreihe bevorzugt wird. Eine endgültige Klärung dieser Frage steht aber auch hier noch aus.

Die Porphyrinmenge des *Kotes* war beim Fall Günther (69) auch während der anfallsfreien Zeit relativ hoch. In 177,52 g Gesamtstuhl wurden 8,12 mg Hämatop. gefunden. Weiß (87) berichtet, daß der im Anfall abgegebene Stuhl beim Stehen an der Luft eine rötliche Farbe annahm. Aus 30 Stühlen konnten 0,1 g Kotporphyrinmethylester in schönen Prismen gewonnen werden. Berckel (91) konnte Koprop. und Papendiecks Porphyrin als solches und als Methylester nachweisen. Kristallinisch konnten die Ester nicht erhalten werden. (in 200 g Faezes waren außerdem 0,756 g Urobilin vorhanden). Kuntzen und Becker (97) fanden im Kot einmal 6,68 mg, ein andermal 3,9 mg Hämatop. Haranghi (112) teilt mit, daß der mit Salzsäure und Alkohol behandelte Kot eine burgunderrote Verfärbung zeigte. Holland und Schürmeyer (113) beobachteten, daß der Kot bei längerem Stehen am Licht eine rötliche Farbe annahm. Hoesch und Carrié (132) gelang es, massenhaft Koprop. und Protop. und wenig Deuterop. im Stuhl nachzuweisen. Im Fall Hoerburger und Schulze (136) war der Porphyringehalt des Stuhls gegenüber einer auf gleiche Diät gesetzten Versuchsperson (fleisch- und gemüsefrei) mäßig erhöht.

Die *Prognose* der akuten Porphyrie ist als sehr ernst anzusehen, denn von den 84 zur Beobachtung gelangten Fällen kamen 43 zum Exitus. Die Letalität beträgt mithin etwa 50%.

Ueber die *Todesursache* wurde folgendes angegeben: Herzschwäche (78, 102, 105), Herzschwäche und Lungenödem (129), Kreislaufinsuffizienz (112), Pneumonie (73), Koma (83, 108, 111), Magenbluten (122), urämische Krämpfe (66), Landrysche Paralyse und Atemlähmung (71, 87, 102, 108, 109, 118, 132).

Eine *Sektion* wurde in 33 Fällen vorgenommen. Dabei wurden folgende Befunde erhoben.

Darm:

Erosionen und Geschwüre (64, 112, 114, 122), ulceröse Darmtuberkulose (105), ausgebreitete Tbc. (77), Verwachsung der Därme infolge Tbc. (80), eitrige Schleimhautbeläge des colon (67), ikterische Verfärbung der inneren Organe (112), schwarze Verfärbung sämtlicher Baucheingeweide (92), Status thymicolymphatikus (82). Im Fall Barker, Lewellis and Estes (64) waren der Magen und das Duodenum stark erweitert. Es bestand ein auffälliger Kon-

trast zwischen dem dilatierten Duodenum und dem nicht erweiterten Jejunum. Das Ileum war kontrahiert und leer.

Leber:

parenchymatöse Degeneration (66, 83, 84), fettige Degeneration (64, 126), Fettinfiltration (68), atrophische Lebercirrhose (97, 123, 136), Hämochromatose (136), akute gelbe Leberatrophie (85), trübe Schwellung (108), Tbc. (105), Siderosis (67, 97), Carcinommetastasen (97). Es lag also bei 13 von 34 sezierten Fällen eine Schädigung der Leber vor.

Milz:

parenchymatöse Degeneration (66), Fibrosis (126), Tbc. (77, 105), Siderosis (67, 97, 136).

Nieren:

Schrumpfnieren (66, 67), Hydronephrose (77), chronische Nephritis (83, 85), Tbc. (105), Adenom der Rinde (122).

Nebennieren:

Degeneration der Epithelzellen der Rinde (56).

Lungen:

obsolete Tbc. (80), Phthise (88, 105), Pneumonie (87, 97, 105), beidseitige Oedeme (122).

Zentralnervensystem:

Degenerative Erkrankung der Ganglienzellen im Sinne von Nißl (71, 79, 102), parenchymatöse Degeneration der peripheren Nerven (74, 108), Polyneuritis (126), Encephalomyelitis disseminata akuta (76), Myelitis (83), Pachymeningitis (83), neurotoxische Schädigung des bulbospinalen Systems, vorwiegend des motorischen Neurons (78).

Knochenmark:

Hyperplasie des Knochenmarks (92, 136).

Skelettmuskulatur:

Myositis akuta (126).

Pigmentablagerungen

(ohne besondere Angabe, ob es sich dabei um Porphyrine handelt) wurden bei der akuten Porphyrie in folgenden Organen nachgewiesen.

Leber:

Mason und Farnham (108) fanden Pigmente in den Kupferschen Sternzellen. Eichler (111) teilt mit, daß die Leberzellen

zur Hälfte positive, zur anderen Hälfte negative Eisenreaktionen aufwiesen. Kratzenstein (122) berichtet, daß die Leberzellen neben Hämosiderin noch ein gelbbräunliches Pigment, möglicherweise Porphyrin, enthielten. Ein ähnlicher Befund wurde von Hoerburger und Schulze (136) erhoben. In drei weiteren Fällen (83, 84, 111) wurden ebenfalls in den Leberzellen Pigmente festgestellt. Auf Verfärbung der Leber wurde in folgenden Fällen hingewiesen:

Violettfärbung (87), Braunfärbung (66), Dunkelfärbung (111, 118), schwärzliche Fleckung (82).

Milz:

In den Fällen Kratzenstein (122) und Hoerburger und Schulze (136) eisenhaltiges Pigment, violette Verfärbung (73).

Nieren:

In den Nierenknäulchen (68, 84, 111). Violette Verfärbung der Nieren (73), rötliche Verfärbung (87, 111).

Gehirn:

In den Fällen (83, 111, 118) und zwar perivaskulär. Harbitz (83) fand in der Umgebung der Hirngefäße und Rückenmarkshäute ein gelblichbraunes körniges Pigment und Pigmentation der Wand der Basisarterien.

Skelettmuskulatur:

Bräunliche Verfärbung (87, 97).

Herzmuskel:

Bräunliche Verfärbung des Herzmuskels (97).

Knochen und *Knochenmark:*

78, 111. Gelbbraunfärbung der Knochen. Starke Hämosiderinablagerung im Knochenmark (136).

Porphyrine sind, abgesehen von Harn und Kot, auch sonst im Organismus verschiedentlich nachgewiesen worden, und zwar in der *Galle:*
(96, 97, 136). Im Fall Hoerburger und Schulze (136) ca. 40 γ in 30 ccm Galle.

Im *Serum:*

(91, 123, 132). Hoesch und Carrié (132) fanden im Serum Koprop. und in den Erythrocyten Protop. deutlich vermehrt.

Im *Mageninhalt:*

(69).

Im *Exsudat bei Hydronephrose:*
(77), durch Probepunktion.

In der *Aszitesflüssigkeit:*
Im Fall Hoerburger und Schulze (136) 402,5 γ ätherlösliches Porphyrin.

Im *Knochensystem:*
(126, 136).

Im *Herzmuskel:*
Vannotti (126) konnte ziemlich viel reines Porphyrin in der Herzmuskulatur bei einem Fall von Myoporphyrie nachweisen.

Die *Therapie* steht bei der akuten Porphyrie größten Schwierigkeiten gegenüber, was schon aus der hohen Letalität dieser Erkrankung hervorgeht. Ueber Einzelerfolge, besonders nach Lebertherapie, wird gelegentlich berichtet. Im Fall (132) trat nach Verabfolgung von roher Leber, bezw. Leberpräparaten deutliche Besserung der Erscheinungen ein. Die Porphyrinausscheidung verringerte sich, die Lähmungserscheinungen gingen zurück und das subjektive Befinden besserte sich. Kratzenstein (122) berichtet, daß nach Campolon die Farbe des Urins von burgunderrot in dünnhimbeerwasserfarben umschlug, das Blutbild sich besserte, die Zahl der Retikulocyten und der Erythrocyten zunahm und der Hämoglobingehalt des Blutes anstieg. Neben Leberpräparaten soll sich gelegentlich die Medikation von Alkalien und Kalzium bewährt haben Auch Diuretika sollen in schweren Fällen wirksam gewesen sein. Brown-Langdon-Williams (62) teilen mit, daß nach einwöchiger Behandlung mit Magnesiumsulfat die Porphyrinurie verschwand. Im Fall Hoerburger und Fink (131) ging die Rotbraunfärbung des Harns unter Kalziumchloridmedikation zurück. Beim Fall von Urbach und Blöch (124) schwanden sechs Wochen nach einer Kohlehydratmilchkur und Bettruhe die Hauterscheinungen, die Leberfunktionsproben wurden negativ und die Porphyrinausscheidung verminderte sich. Massa (127) beobachtete eine Verminderung der Porphyrinausscheidung und Besserung der Erscheinungen bei Behandlung mit Kalziumglykonat.

IV. Unklare Fälle.

Anhangsweise seien noch die Fälle aus der Porphyrinkasuistik kurz besprochen, bei denen eine Präzisierung der Porphyrie nicht ohne weiteres möglich ist.

Harris (137) beobachtete bei einer Patientin drei Jahre lang Porphyrinurie und von seiten der Haut fleckige Pigmentation neben Erscheinungen von Hydroa vacciniforme. Die Kranke hatte längere Zeit Sulfonal genommen. Es soll sich aber doch nicht um eine toxische Porphyrie handeln, da die Rotfärbung des Harns angeblich schon vor dem Sulfonalgebrauch bestand.

Von Mobitz (144) wird ein Fall mit Porphyrinausscheidung im Harn (allerdings nur im Anfall geringe Mengen) beschrieben, bei dem es sich aber wohl nicht um eine akute Porphyrie, sondern um eine Cholecystitis handelt, denn die abdominalen Erscheinungen, kolikartige Spasmen und Erbrechen, sind nach Cholecystektomie nicht wieder aufgetreten.

Von Becker (146), bei dessen Pat. Porphyrin im Serum nachgewiesen und auch im Harn gelegentlich leicht vermehrt gefunden wurde, werden als Symptome akuter Porphyrie zwei Gallensteinanfälle und Trigeminusneuralgie angegeben. Daneben bestand eine symmetrische Erkrankung (Osteomalazie) der ossa multangula maj., ähnlich, wie sie von Hausmann und Arzt (21) bei einem Fall von kongenitaler Porphyrie festgestellt wurde. Zeichen einer gesteigerten Photosensibilität waren bei dem Pat. nicht vorhanden.

Snapper, der schon bei einem früher erwähnten Fall von Porphyrinurie (77)) auf die Bedeutung des retroperitonealen Systems hinwies, sieht hier (143) die Genese der Porphyrine in der Anwesenheit tuberkulöser Prozesse in der Nachbarschaft des retroperitonealen Nervengeflechts.

Mikulowski (145) berichtet über ein acht Monate altes Kind, das nach anhaltendem Erbrechen und häufigen schleimig-eitrig-blutigen Stuhlabgängen zum Exitus kam. Der portweinfarbene Urin enthielt auf Grund spektroskopischer Untersuchungen Porphyrine in erhöhter Menge. Das häufig der Sonne ausgesetzte Kind wies am ganzen Körper eine intensiv bronzefarbene Pigmentation auf. Ob

dieser Fall nach seinem Symptomenbild der akuten Porphyrie zugerechnet werden darf, erscheint zumindest fraglich.

Templeton und Lunsford (147, 148) beobachteten bei zwei Mädchen im Alter von zwei (147) und neunzehn (148) Jahren, von denen das zweijährige Kind starb (Sektion o. B.), Ueberempfindlichkeit gegen Strahlenwirkung. Das neunzehnjährige Mädchen wies eine erythematöse Dermatitis im Gesicht, im Nacken und an den Armen auf, die ein Jahr dauerte. Bei dem zweijährigen Kind bestand eine Dermatitis an Armen und Gesicht, die sich im Anschluß an einen Sonnenbrand entwickelte. Der Urin wies in beiden Fällen stets normale Farbe auf und enthielt nach Angaben der Verfasser zur Zeit der Hauteruptionen gesteigerte Mengen Porphyrin. Beim Fall (147) war auch der Porphyringehalt des Harns der Mutter und der Schwester erhöht.

Cerutti berichtet über drei Pat. (149, 150, 151) mit Porphyrinurie mit ganz ähnlichen klinischen Erscheinungen. Die Haut des Gesichtes und der anderen unbedeckten Körperteile war dunkelbraun pigmentiert. Am Handrücken, weniger im Gesicht, waren Blasen vorhanden. Die Empfindlichkeit gegen Ultraviolett war normal. Bei gleichzeitiger Wirkung von Licht und Druck wurden an den unbedeckten, pigmentierten Hautstellen Blasen hervorgerufen. Auf bestehende Leberstörungen wird vom Autor hingewiesen (Leberfunktionsprüfung aber negativ).

Eppinger (141, 142) fand bei einem 53jährigen und einem 40jährigen Mann außer einer beträchtlich gesteigerten Porphyrinausscheidung im Harn und einer Verdunklung der Hautfarbe keine weiteren Symptome einer Porphyrie. Die Sektion ergab in beiden Fällen eine Hämochromatose. Bei dem jüngeren der beiden Männer, der schon sechs Jahre lang vor seinem Tode eine Dunkelfärbung der Haut und seit zehn Jahren einen Leber- und einen Milztumor aufwies, lag auch noch eine Lebercirrhose vor.

Ueber zwei (138, 140) von den hier aufgeführten fünfzehn Fällen sind nur sehr unzulängliche Angaben vorhanden.

V. Zusammenfassende Betrachtung über die Frage der Isomerie der pathologisch auftretenden Porphyrine.

Bei der großen Bedeutung, die der chemischen Konstitution der pathologisch auftretenden Porphyrine insbesondere für die Frage ihrer Entstehung im Organismus zukommt, erscheint es angebracht, die bisher aus der chemischen Bearbeitung einzelner Porphyriefälle gewonnenen Untersuchungsergebnisse kurz zusammenzufassen. Dabei soll auch die akute toxische Porphyrie berücksichtigt werden, weil, wie schon vorweggenommen werden soll, bisher nur bei dieser Form, und zwar bei der durch Bleivergiftung ausgelösten toxischen Porphyrie, regelmäßig das Auftreten eines bestimmten Porphyrins, des Koprop. III, beobachtet wird. Bei allen anderen Formen der Porphyrien ist, wie nachstehende Zusammenstellung zeigt, eine klare Linie nicht erkenntlich. Gerade die letzten Arbeiten aus der Schule Hans Fischers brachten Ergebnisse, welche eine Einschränkung früherer Annahmen notwendig machten. Es bleibt also weiteren Untersuchungen vorbehalten, diese bisher noch wenig durchsichtigen Verhältnisse zu klären.

Porphyrie mit kutaner Symptomatologie
(kong. Porphyrie nach Günther).

Fall:	Literatur:	Isomerieform d. Porphyrine:
15+	Waldenström: Arch. klin. Med. 178, 39. 1936.	
	Fischer u. Libowitzky: H. S. Z. f. physiol. Chem. 1936.	
	Fischer u. H. J. Hofmann: ebenda 246, 15. 1937.	Koprop. I, Urop. I Urop. III
	Fischer u. Zerweck: ebenda 137, 176. 1924.	
37	Fischer, Platz, Morgenroth: ebenda 182, 265. 1929.	Koprop. III
46+	Schreus: Klin. Wo. S. 121, 1934.	Koprop. I, Urop. I
32+	Allot: cit. nach Waldenström, Fink, Hoerburger.	Urop. I
33+	H. S. Z. f. physiol. Chem. 233, 1. 1935.	Urop. I
48	Fischer u. Duesberg: Arch. exper. Path. 166, 95 1932 cit.	Urop. I
	Waldenström: H. S. Z. f. physiol. Chem. 239, III. 1936.	Koprop. I, Urop. I

Porphyrie m. abdominaler u. nervöser Symptomatologie (akute Porphyrie nach Günter).

I. akute idiopathische Porphyrie.

Fall:	Litera'tur:	Isomerieform d. Porphyrine:
132	Waldenström: Arch. klin. Med. 178, 39. 1936	Urop. III
103	Fischer u. Duesberg: Arch. exp. Path. 166, 95. 1932.	Koprop. III
126	Waldenström: Arch. klin. Med. 178, 39. 1936.	Urop. III
136	Hoerburger u. Schulze: Arch. f. Derm. 1937.	Koprop. III, Urop I (Petry)
133	Mertens (nach Mitteilung) [15]	Urop. III
unveröffentlicht	Mertens: H. S. Z. f. physiol. Chem. 238, I. 1936.[16]	Urop. III
131	Hoerburger u. Fink: ebenda 236, 136. 1935.	Koprop. I
	cit. Fischer u. Duesberg (Fall Zürich): Arch. exp. Path. 166, 95. 1932.	Urop. I

II. akute toxische Porphyrie.

1. durch Blei:

Grotepaß: H. S. Z. f. physiol. Chem. 205, 193. 1932.	Koprop. III
Mertens: Klin. Wo. 61. 1937.	Koprop. III
Fischer u. Duesburg (tierexper. Bleivergiftung) Arch. f. exp. Path. 166, 95. 1932.	Koprop. III

2. durch Schlafmittel:

Fischer, H. u. H. Libowitzky- H. S. Z. f. physiol. Chem. 241, 220. 1936.	Urop. I

3. durch Atophan:

Watson: l. J. Journ. clin. Inv. 14, 106. 1935.	Koprop. I

4. durch Salvarsan:

Hoerburger u. Fink: H. S. Z. f. physiol. Chem. 236, 136. 1935. (Schreus, H. Th.: Klin. Wo. 1717. 1935.	Koprop. III

15. Schmelzpunkt des Methylesters 261°. Identifizierung noch nicht ganz abgeschlossen.

16. Schmelzpunkt des Methylesters 258°. 100 mg Urop. III täglich, neben ca. 1 mg Koprop.

Fall:	Literatur:	Isomerieform d. Porphyrine:
	Ferner (akute Porphyrie):	
	Ellinger u. Rießer: H. S. Z. f. physiol. Chem. 98, 1. 1916.	Urop. (III?) Urop. m. von Urop. abweich.
	Loeffler: Biochem. Zschr. 98, 105. 1919.	Urop. (III?) (Petry)
	Weiß: Dtsch. Arch. klin. Med. 149, 268. 1925.	Urop. (III?) Eigenschaften
4 Fälle cit.	Waldenström: H. S. Z. f. physiol. Chem. 239, III. 1936.	Urop. III (auf Grund des Schmelzpunktes.
17 Fälle cit.	Waldenström: ebenda 239, III. 1936.	wahrsch. Urop. III (auf Grund der Löslichkeitsverhältnisse.

In vorstehender Tabelle sind die Ergebnisse der chemischen Untersuchung der im Kot ausgeschiedenen Porphyrine nicht berücksichtigt. Das im Kot ausgeschiedene Porphyrin gehört nach allen bisherigen Untersuchungen stets der ersten Isomerenreihe an, und zwar handelt es sich in der Hauptsache um Koprop. I. Auch im Mekonium wurde Koprop. I nachgewiesen (Waldenström).[17] Unter normalen Bedingungen wird auch im Harn stets Koprop. I ausgeschieden (Fink u. Hoerburger, Naturwissenschaften 232, 1934).

17. Waldenström: H. S. Z. f. physiol. Chem. 239, III. 1936.

VI. Zusammenfassung.

Die vorliegende Arbeit bringt neben einer allgemeinen Betrachtung über das Wesen der Porphyrien eine Zusammenstellung der bisher im Schrifttum vorhandenen Krankheitsfälle (ausschließlich der Fälle akuter toxischer Porphyrie).

Von den insgesamt 151 Fällen der Kasuistik sind

52 zur Gruppe der Porphyrie mit kutaner Symptomatologie (wobei die Fälle kongenitaler Porphyrie nach Günther besonders hervorgehoben sind),

84 zur Gruppe der Porphyrie mit abdominaler und nervöser Symptomatologie (akute Porphyrie nach Günther) zusammengefaßt.

15 nicht sicher zu bewertende Fälle werden gesondert besprochen.

Anschließend wird eine kurze Uebersicht über die Isomerie der unter pathologischen Bedingungen auftretenden Porphyrine gegeben.

Für die freundlichen Anregungen und Unterstützungen bei Abfassung dieser Arbeit sage ich Herrn Dr. Schulze meinen besten Dank.

VII. Schrifttum.

Fall:

1+ Schultz, J. H.:
Inaug.-Diss. Greifswald 1874.

2+, 3+ Gagey:
Thèse de Paris 1896 Nr. 567 (Günther 1911).[1]

4+, 5+ Anderson, Mac Call:
Brit. med. Journ. 1898 p. 1 (Günther 1911).

6 Möller:
Bibliotheka med. (Neißer) Nägele, Stuttgart 1900 (Günther 1911).

7+ Vollmer:
Archiv Derm. u. Syph. 1903 Bd. 65 p. 221 (Günther 1911).

8+ Ehrmann, S.:
Archiv f. Derm. 1905, 77 p. 163 (Günther 1922).[2]
Archiv f. Derm. 1909, 97 p. 75 (Günther 1922).[2]
Ergänzt nach Robitschek: Zeitschr. f. klin. Med. 101, 540. 1925.

9+ Linser, P.:
Archiv Derm. u. Syph. 1906 Bd. 79 p. 231 (Günther 1911).

10 Königstein und Heß:
Derm. Zeitschr. 1910, 17 p. 911 (Günther 1919).[3]

11+ Groß:
Archiv Derm. u. Syph. 1910 Bd. 105 p. 266 (Günther 1911).

12 Radaeli:
Bollet. delle Cliniche Milano Okt. 1910 Nr. 10 (Günther 1919)

13, 14 Radaeli:
Ges. f. Derm. Rom 1910, Dezember (Günther 1919).
Giorn. ital. mal vener. 1911, 46 p. 93.

15+ Günther:
Dtsch. med. Wo. 1911 p. 1771.
Borst:
Verh. d. dtsch. path. Ges. 23, 353. 1928.
Waldenström:
Dtsch. Archiv f. klin. Med. 178. 1936.
Fischer und Libowitzky:
H. S. Z. physiol. Chem. 1936.
Fischer, Hilmer, Lindner, Pützer:
H. S. physiol. Chem. 150, 46. 1925.

1. Günther: Dtsch. Archiv klin. Med. 103, 89. 1911/12.
2. Günther: Erg. allg. Path. u. path. Anat. 20, 602. 1922.
3. Günther: Derm. Wschr. 1919 p. 180.

Fall:

16 Günther:
Dtsch. med. Wo. 1911 p. 1771.

17 Fraenkel, Hegler und Schumm:
Dtsch. med. Wo. 1913 p. 842.

18 Capelli:
Giorn. ital. mal. ven. Milano 1914, 49 p. 481 (Günther 1919).

19, 20 Perutz:
Wiener klin. Wo. 1917 p. 1201 (Günther 1919).
Archiv Derm. 1917, 124 p. 531 (Günther 1919).

21, 22 Hausmann und Arzt:
Strahlentherapie 1920, 11 p. 444 (Günther 1922).

23+, 24+ Martenstein:
Archiv Derm. 140, 300. 1922.

25+ Mackey und Garrod:
Quart. journ. of med. Bd. 15 Nr. 60 p. 319. 1922.
Quart. journ. of med. 19, 357. 1925/26.
Zbl. Haut- u. Geschl.-Krkh. 7, 97. 1923.

26 Senear and Fink:
Archiv of Derm. and Syph. 7, 145. 1923 I.

27 Kreibisch:
Archiv Derm. 144, 454. 1923.

28+ Klee-Fischer:
cit. Hausmann, Strahlentherapie 1923.
Fischer:
Wien. klin. Wo. 32 S. 1027. 1916.
Fischer und Zerweck:
H. S. 137/38, 234. 1924.

29+ Gray:
Proceed. of the Royal Soc. Med. 17, 43. 1923/24.

30+ Ashby and Camb:
Brit. Med. Journ. 1924 II p. 803.

31 Gray:
Proceed. of the Royal Soc. of Med. 17, 43. 1924.
Zbl. Haut- u. Geschl.-Krkh. 13, 460. 1924.

32+ Mackey and Garrod:
Quaterl. Journ. Med. 19, 357. 1925/26.

33+ Ashby, Hugh T.:
Quaterl. Journ. Med. 19, 357. 1925/26.

34+ Gray:
Quaterl. Journ. Med. 19, 381. 1925/26.

35+ Sato and Takahashi:
Amer. Journ. Dis. of Children 32, 325. 1926 II.

36+ Schmidt—La Baume:
Archiv Derm. 153, 368. 1927.

37 v. d. Bergh:
Archiv Verdauungs-Krkh. 42, 302. 1928.
Fischer, Platz und Morgenroth:
H. S. 182. 1929.

Fall:

38+, 39+ Matsuoka:
Jap. J. of Derm. 28, 613. 1928.

40+, 41+ Kitagawa:
Ber. d. ges. Physiol. 50. 1929 p. 761.
Matsuoka:
Jap. J. of Derm. 28, 613. 1928.

42+ Marcozzi:
Archiv ital. di derm. 1929, 4. 555.

43 Goeckermann, Osterberg, Sheard:
Archiv of Derm. 20, 501. 1929.

44, 45 v. d. Bergh, H.:
Wien. med. Wo. 1931 Nr. 42 p. 1359.
Archiv Verdauungs-Krkh. 42, 302. 1928.

46+ Schreus und Carrié:
Derm. Zeitschr. 62, 347. 1931.

47+ v. d. Bergh—Grotepaß:
Klin. Wo. 1933 I Nr. 15 p. 586.

48 Gottron und Ellinger:
Archiv Derm. 167, 325. 1933.

49 Urbach und Blöch:
Wien. klin. Wo. 1934 I p. 527.

50+ Müller, A. Herm.:
Zeitschr. klin. Med. 127, 460. 1935.

51, 52 Sellei:
Archiv Derm. (Manuskript, April 1936).

53 Ranking und Pardington:
Lancet 1890 II p. 607 (Günther 1911).

54 Ranking und Pardington:
Lancet 1890 II p. 607 (Günther 1911).

55 Schulte:
Archiv klin. Med. 1897, 58 p. 313 (Günther 1911).

56 Cambell, Keith:
Journ. of ment. science 1898, 44 p. 305 (Günther 1911).

57 Stockton, Ch.:
Amer. Journ. med. assoc. 1900, 120 p. 36 (Günther 1922).

58 Pal, J.:
Zbl. inn. Med. 1903, 24 p. 601 (Günther 1911).

59 Thornton, Lestock:
Lancet 1904, II p. 888 (Günther 1911).

60 Ascoli, V. R.:
Il Policlinico 1908 III p. 84 (Günther 1911).

61 Parsons, A. R.:
Acad. of Ireland 26, III, 1909.
Lancet 1909, I, 1112 (Günther 1911).
Archiv klin. Med. 105, 112. 1911/12.

62 Brown, Langdon und Williams:
Lancet 1909. I. 1105 (Günther 1911).

Fall:

63 Dana, D. L.:
Amer. Journ. med. science 1911, 141 p. 247.
Zbl. f. Stoffwechsel-Krkh. 1911 p. 420 (Günther 1922).

64 Barker, Lewellis and Estes:
Journ. amer. med. assoc. 1912, 59 p. 718 Günther 1920).[4]

65 Bachlechner:
Ueber Hämatop. Diss. Erlangen 1914 (Günther 1922).

66 Gutstein:
Zeitschr. klin. Med. 84, 324. 1917 (Günther 1925).

67 Grund:
Zbl. f. inn. Med. 1919, 116 p. 178.
Abderhalden:
Zeitschr. f. phys. Chem. 1919, 116 p. 178 (Günther).

68 Loeffler:
(1919) Korrespondenzbl. Schweizer Aerzte 1919 Nr. 49 p. 1871
Biochem. Zeitschr. 1919, 98 p. 105 (Günther).

69 Günther, H.:
Dtsch. Archiv f. klin Med. 1920, Bd. 134 p. 257—297.

70 Günther, H.:
Dtsch. Archiv f. klin Med. 1920, Bd. 134 p. 257—297.
Ergeb. d. allg. Path. und path. Anat. 1922. Bd, 20 p, 607,

71 Bostroem, A.:
Zeitschr. für ges. Neur. u. Psychiat. 1920, 56 p. 181—212 (Günther).

72 van Straaten:
(1920) neederl. Tijdschr. Geneesk. 1920. II. 2539 (Günther).

73 Snapper:
Tijdschr. Geneesk. 1920 p. 1233.

74, 75 Snapper:
Tijdschr. Geneesk. 1920 p. 1233.

76 Rindfleisch:
Nach Günther 1922 p. 702.

77 Snapper:
Dtsch. med. Wo. 1922 Nr. 19 p. 619.

78 Simons:
Zbl. ges. Neurol. 33, 170. 1923 (Günther 1925).[5]

79 Grünwald:
Journ. Psychol. u. Neurol. 29, 1923 p. 55.

80 Ehrenberg:
Klin. Wo. 1923 Nr. 32 p. 1508.

81 Thiele:
Mschr. Psych. 55, 337. 1924.
Zbl. ges. Neurol. 33, 169. 1923.

82 Maase:
Zschr. klin. Med. 99, 270. 1924.

4. Günther: Dtsch. Archiv. klin. Med. 134, 257. 1920.

5. Günther: Handbuch Krkh. d. Blutes u. d. blutbild. Org. Berlin, Springer 1925, vol. 2, p. 622.

Fall:

83 Harbitz:
Archiv of Intern. Med. 33, 632. 1924.

84, 85, 86 Harbitz:
Archiv of Intern. Med. 33, 632. 1924.

87 Weiß:
Dtsch. Archiv klin. Med. 149, 255. 1925.
Mason and Farnham:
1931.

88 Weiß:
Dtsch. Archiv klin. Med. 149, 255. 1925.

89 v. d. Zoo de Jong:
Neederl. Tijdschr. v. Geneesk. 69, 598. 1925.
Mason and Farnham:
1931.

90, 91 Berckel G. v.:
Geneesk. bladen Jg. 25 Nr. 1/2 p. 1. 1926.
Ber. ges. Physiol. 39, 188. 1927.

92 Rothmann:
Amer. Journ. Dis. Child. 32, 219. 1926.

93 Melkersson, E.:
Acta med. Scandin. 63, 153. 1926.
Mason and Farnham:
1931.

94 Einzig:
Zeitschr. urol. Chir. 22, 155. 1927.

95 v. Buchem en v. d. Zoo de Jong:
Neederl. Tijdschr. v. Geneesk. 71, 978. 1927 II.

96 v. Buchem en v. d. Zoo de Jong:
Neederl. Tijdschr. v. Geneesk. 71, 978. 1927 II.

97 Kuntzen und Becker:
Dtsch. Zeitschr. f. Chir. 206, 332. 1927.

98 Moen, E.:
Norsk mag. f. Loegevid. 89, 778. 1920.
Mason and Farnham:
1931.

99 Langenskiöld, E.:
Finska läk. sällsk. handl. 70, 241. 1928.
Mason and Farnham:
1931.

100 Beilin, J. A.:
Russk. klin. 10. 161. 1928.
Mason and Farnham:
1931

101 Begul, A. und Gelmann:
Münch. med. Wo. 76, 532 und 745. 1929 I.

Fall:

102 Courcoux, Lhermitte et Boulanger-Pillet:
La Presse med. 1929 II p. 1609.
Zbl. Neur. 56, 111. 1930.

103 Gottron und Ellinger:
Archiv Derm. 164, 11. 1931.

104 Langenskiöld, F.:
Acta med. Scand. 34, 139. 1930.
Kämmerer:
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 45, 28. 1933.

105 Sachs, Paula:
Klin. Wo. 1931 I Nr. 24 p. 1123.

106 Manke:
Münch. med. Wo. 1931 I 255.

107 Mason and Farnham:
Archiv Intern. Med. 47, 467. 1931.

108 Mason and Farnham:
Archiv Intern. Med. 47, 467. 1931.

109, 110 Micheli und Dominici:
Archiv klin. Med. 171, 154. 1931.

111 Eichler:
Zeitschr. Neur. 141, 363. 1932.

112 Haranghy:
Zbl. Path. 54, 161. 1932.

113 Holland und Schürmeyer:
Klin. Wo. 1932 II, 1221.

114 Sommerlad:
Klin. Wo. 1932 II, 1324.

115 Matsuo, Sakurai, Kozaki:
Jap. J. Gastroenterol. 4, 185. 1932.
Zbl. inn. Med. 70, 759. 1933.

116 Petrelius:
Duodecim (Hilsinski) 49, 982. 1933.

117 Mason, Courville Ziskind:
Medicine 12, Nr. 4, 1933.

118 Mason, Courville Ziskind:
Medicine 12, Nr. 4, 1933.

119, 120 Jong, C. L. de:
Neederl. Tijdschr. Geneesk. 1934 I Jg. 78 p. 1098.

121 Pellegrini:
Fisiol e Med. 5, 795. 1934.
Zbl. inn. Med. 80, 608. 1935.

122 Kratzenstein:
Klin. Wo. 1934 II 1651.

123 Möller, Folke und Persson:
Sv. Läkartidn. 1934, 1001.
Zbl. inn. Med. 79, 470. 1935.

124 Urbach und Blöch:
Wien. klin. Wo. 1934 I 527.

125 Torgersen:
Norsk. Mag. Laegevidensk 96, 1223. 1935.
Zbl. inn. Med. 84, 1936 p. 97.

Fall:

126 Vannotti:
Erg. inn. Med. 49, 337. 1935.

127, 128 Massa:
Ateneo parm. II S. 7, 215. 1935.
Zbl. inn. Med. 84, 403. 1936.

129, 130 Waldenström:
Sv. Läkartidn. 1935, 1281.
Zbl. inn. Med. 83, 367. 1936.

131 Hoerburger und Fink:
H. S. 235/36, 138. 1935.

132 Hoesch und Carrié:
Zeitschr. klin. Med. 129, 214. 1936.

133 Magendantz:
Nervenarzt 9. Jg., H. 2 p. 76. 1936.

134 Roth:
Dtsch. Archiv klin. Med. 178, 185. 1936.

135 Roth:
Dtsch. Archiv klin. Med. 178, 185. 1936.

136 Hoerburger und Schulze:
Archiv Derm. 1937.

137 Cant. ref. Harris:
Journ. of anat. a. physiol. 31, 383. 1897 (Günther 1911).

138 Calvert::
Trans. of Clin. soc. Land. 1901 Bd. 34 p. 41.
Lancet 1900 II p. 1807 (Günther 1911).

139 Rodelius und Schumm:
Ztschr. urol. Chir. 3, 112. 1917.
l. c. 1913/14 (Günther 1922).

140 Derrien:
Réun. Méd.-Chir. XVI. Rég. p. 412. 1918.
Paris méd. 30 Partie Paraméd. 1918.

141, 142 Eppinger, H.:
Springer, Berlin 1920, p. 486 (Günther 1922).

143 Snapper, J.:
Tijdschr. v. Geneesk. 1920 p. 1233 Nr. 15.
Dtsch. med. Wo. 1921 p. 485 (Günther 1922).

144 Mobitz:
Münch. med. Wo. 1923 II, 1376.

145 Mikulowski:
The Urologic and Cutaneous Review Val. 34 Nr. 11 p. 759. 1930.

146 Becker:
Med. Klin. 1931, I, 54.

147, 148 Templeton and Lunsford:
Archiv of Derm. 25, 691. 1932 I.

149, 150, 151 Cerutti:
Atti Soc. med.-chir. Padova ecc. 11, 882. 1934.
Zbl. inn. Med. 78, 30. 1935.

Lebenslauf.

Am 31. Dezember 1910 wurde ich, Erich Herbst, als Sohn des Fabrikanten August Herbst und seiner Ehefrau Margarete, geb. Rauhut, in Berlin geboren. Vom 6. Lebensjahre an besuchte ich das Kaiser-Friedrich-Realgymnasium in Berlin, das Realgymnasium mit Realschule in Oranienburg und die Luisenstädtische Oberrealschule in Berlin, die ich Ostern 1930 mit dem Zeugnis der Reife und dem Entschluß, Arzt zu werden, verließ. Seit dem Sommersemester 1930 studierte ich an der Berliner Friedrich-Wilhelms-Universität Medizin. Nach sechs Semestern legte ich das medizinische Vorexamen, nach elf Semestern das medizinische Staatsexamen in Berlin ab. Das Praktische Jahr leistete ich an der Universitätshautklinik und an der I. Medizinischen Klinik der Charité Berlin ab. Inzwischen habe ich die Approbation als Arzt erlangt.